Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Untersuchungen über die Aminbindung bei der Alterung der Blutplättchen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Christoph Meythaler
aus Erlangen

1962

Meinem Vater in Dankbarkeit gewidmet.

Dekan: Professor Dr. G. Hegemann

Referent: Professor Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 2. 1962

Acta Haematologica
Editors-in-Chief: G. ROSENOW, New York, N. Y. – H. LÜDIN, Basel
S. KARGER – BASEL/NEW YORK (Printed in Switzerland)
SEPARATUM

Acta haemat. *26:* 1–11 (1961)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. HENNING)

Untersuchungen über die Aminbindung bei der Alterung der Blutplättchen*

Von E. SCHMID, CH. MEYTHALER**, S. WITTE UND K. TH. SCHRICKER

Nach früheren Untersuchungen ist das Bindungsvermögen der Thrombocyten für Serotonin (5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat, 5-HT) bei Blutkrankheiten, z. B. der akuten und chronischen Myelose, der Polycythaemia vera und der perniciösen Anämie, sowie der essentiellen thrombopenischen Purpura stark beeinträchtigt. Die verminderte Aminbindung kann bei einzelnen Blutkrankheiten therapeutisch beeinflußt werden (5, 12, 20, 21). Wir hatten daraus geschlossen, daß mit Hilfe der Serotoninbestimmung eine Partialfunktion der Blutplättchen erfaßt wird, die von einem intakten Thrombocytenstoffwechsel abhängt.

In den letzten Jahren hatte man gefunden, daß frisch isolierte Blutplättchen auf Grund ihres hohen Gehaltes an ATP und zahlreichen Fermenten eine hohe Stoffwechseltätigkeit aufweisen müssen (3, 4, 5, 8, 16). Bei der Alterung der Thrombocyten in der Blutkonserve scheinen neben dem ATP vor allem die Fermente der Glykolyse an Aktivität rasch abzunehmen; gleichzeitig vermindert sich die Fähigkeit zur Retraktion (1, 8, 16). Wenig beeinflußt werden dagegen die thrombocytären Gerinnungsfaktoren 3 und 4 sowie die thrombelastographisch gemessene Scherelastizität des plättchenhaltigen Gerinnsels (8, 10). Es stellte sich nun die Frage, ob durch die Konservierung auch die Bindung des in den Plättchen enthaltenen Serotonin vermindert sowie die Fähigkeit beeinträchtigt wird, in vitro zugesetztes Amin zu speichern. Wir versprachen

* Herrn Prof. Dr. N. HENNING in Verehrung zum 65. Geburtstag gewidmet.
** D 29

uns von diesen Untersuchungen weitere Erkenntnisse darüber, bis zu welchem Zeitpunkt konservierte Thrombocyten noch als funktionstüchtig anzusehen sind.

Methode

Von 10 gesunden Blutspendern und 8 Patienten mit Polycythaemia vera wurden 250 bis 450 ml Blut in nichtsilikonisierte, handelsübliche Gefäße mit ACD-Stabilisator entnommen und bei + 4° C aufbewahrt. Die Blutentnahmen aus der Blutkonserve in Zeitabständen von 1 bis 7 Tagen sowie die weitere Aufarbeitung des Blutes erfolgten mit silikonisiertem Material. Thrombocytenreiches Plasma wurde durch 20 min. Zentrifugieren bei 600 bis 800 r/min. gewonnen; anschließend wurden die Blutplättchen durch 10 min. Zentrifugieren bei 3000 bis 4500 r/min. isoliert. Das überstehende thrombocytenarme Plasma enthielt durchschnittlich etwa 10000 bis 20000 Blutplättchen/μl, bei einzelnen Polycythaemikern bis 50000/μl. Der thrombocytenhaltige Niederschlag wurde in destilliertem Wasser aufgelöst und bei — 20° C bis zur Extraktion mit Aceton (24 Stunden vor dem eigentlichen Versuch) eingefroren.

Bei 5 Versuchspersonen wurden je 2 Blutkonserven zu 300 ml gewonnen. Während die erste als Kontrolle diente, setzten wir der zweiten sofort nach der Blutabnahme 1 μg Serotonin-Kreatininsulfat/ml zu; die Aufarbeitung beider Blutkonserven erfolgte jeweils in gleichen Zeitabständen. Schließlich prüften wir in weiteren 5 Fällen die Speicherungskapazität für 5-Hydroxytryptamin, das in vitro bei 37° C zugesetzt wurde (vgl. 11, 28). Nach dem Vorgehen von Hardisty und Stacey (11) inkubiert man dabei das plättchenreiche Plasma jeweils 2 Stunden mit 1 μg Serotonin/ml, wobei die Proben unter einer O_2-Atmosphäre mit 5%igem Zusatz von CO_2 ständig leicht geschüttelt werden. Die Blutplättchen wurden anschließend, wie oben beschrieben, isoliert, 2mal mit Tyrode-Lösung und Zitrat-Zusatz gewaschen und eingefroren.

Die Serotonin-Konzentrationen in den Aceton-Extrakten aus Vollblut, thrombocytenarmem Plasma und isolierten Blutplättchen ermittelten wir am isolierten Oestrogen-sensibilisierten Rattenuterus mit Hilfe des sogenannten «Vier-Punkt-Verfahrens» (Technik s. 7, 11, 19). Insgesamt wurden 350 Einzelbestimmungen durchgeführt. Um eine oxytokische Wirkung anderer, möglicherweise erst während der Lagerung des Blutes entstehender Substanzen, etwa von Polypeptiden auszuschließen, prüften wir regelmäßig, ob die Konzentrationen der Extrakte durch einen selektiv wirksamen Serotonin-Antagonisten (2-Brom-Lysergsäure-diaethylamid, BOL 148*), in einer Konzentration von 10^8 in gleichem Maße wie die Wirkung der Serotonin-Standard-Lösung* unterdrückt wurde (19).

Ergebnisse

Die Serotonin-Konzentrationen im frischen Konservenblut lagen bei 10 gesunden Blutspendern zwischen 50 und 100 mμg/ml; im gleichzeitig entnommenen Nativblut derselben Versuchspersonen fanden sich etwa 10 bis 25% höhere Werte. Diese Unterschiede sind lediglich durch die Verdünnung des Blutes in der Konserve bedingt; ein hemmender Einfluß des ACD-Stabilisators auf die oxytokische Wirkung von 5-Hydroxytryptamin ist damit aus-

* Für die freundliche Überlassung von Serotonin und BOL 148 sind wir der Deutschen Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden bzw. der Sandoz AG, Basel, sehr zu Dank verpflichtet.

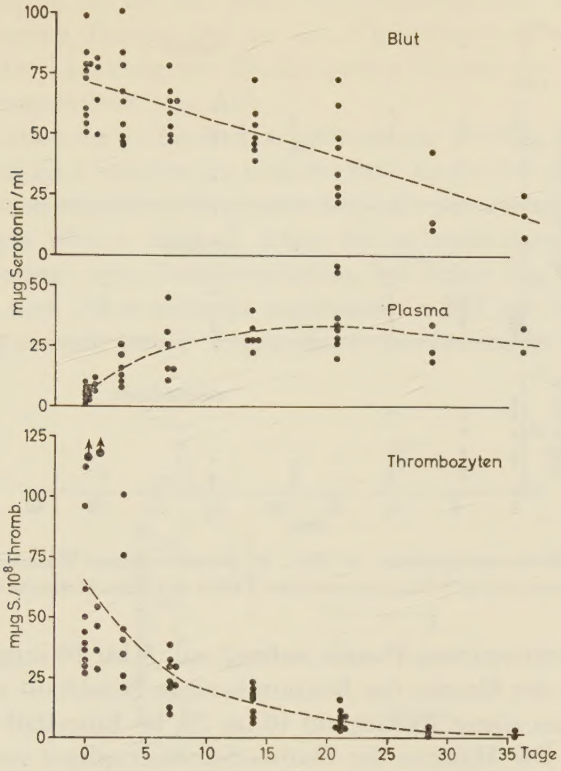

Abb. 1. Serotoningehalt im Blut, im plättchenarmen Plasma und in den Thrombocyten von 10 Blutkonserven gesunder Versuchspersonen.

zuschließen. Bei weiteren Serotonin-Bestimmungen nach 3 und 7 Tagen bzw. in wöchentlichen Zeitabständen bis zum 42. Tag fanden wir einen Abfall der Amin-Werte, der bei den einzelnen Blutkonserven unterschiedlich steil verlief. Dabei war das Ausgangsvolumen der Blutkonserve (300 oder 500 ml) ohne Einfluß auf die Versuchsergebnisse. Auch nach 42 Tagen ließen sich in den Konserven von 3 Probanden noch meßbare 5-Hydroxytryptamin-Konzentrationen nachweisen. Andere Stoffe mit erregender Wirkung auf die glatte Muskulatur des Rattenuterus, auf die der Serotonin-Antagonist BOL 148 keinen hemmenden Einfluß ausübt, waren in den Aceton-Extrakten von Blut, thrombocytenarmem Plasma und isolierten Blutplättchen nicht nachzuweisen.

Differenziert man den Blutserotoningehalt in den freien und zellulär gebundenen Anteil, so lagen die Ausgangswerte von 5-HT

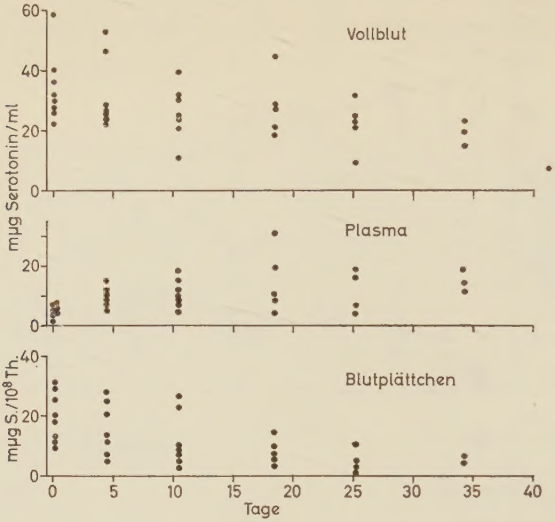

Abb. 2. Serotonin-Konzentrationen im Blut, im plättchenarmen Plasma und in den Thrombocyten in 8 Blutkonserven von Fällen mit Polycythaemia vera.

im thrombocytenarmen Plasma anfangs mit 5 bis 10 mμg/ml oder darunter an der Grenze der Bestimmbarkeit. Innerhalb von 7 Tagen kam es zu einem Anstieg auf 10 bis 25, im Einzelfall sogar auf 40 mμg/ml. Die Maxima der Plasma-Serotoninspiegel waren nach 14 bis 21 Tagen erreicht; anschließend setzte wieder ein geringer Abfall ein.

Das in der Thrombocytenfraktion enthaltene 5-Hydroxytryptamin sank dagegen schon nach 3 bis 7 Tagen etwas ab. Am Ende der 4. bzw. 5. Woche konnten wir nur noch in 3 bzw. 2 Fällen minimale, selbst mit der empfindlichen biologischen Bestimmungsmethode kaum mehr erfaßbare Spuren des Amins nachweisen. Für das Absinken des Serotoningehalts der Thrombocytenfraktion schien nicht allein die Verminderung der Thrombocytenzahl – sie ging im Laufe der Beobachtung im Vollblut von durchschnittlich 190000/μl auf etwa 40 bis 50% der Ausgangswerte zurück (vgl. 8, 10) – verantwortlich zu sein. Rechnete man die 5-HT-Konzentrationen jeweils auf 10^8 Blutplättchen um, so fand sich auch hier ein Abfall von etwa 60% innerhalb der ersten 14 Tage (Abb. 1).

Bei Fällen von Polycythaemia vera lagen die Ausgangswerte der Blut- und Thrombocyten-Serotoninspiegel niedriger als bei

Gesunden (vgl. 10, 20, 28). Das 5-Hydroxytryptamin im Blut, im plättchenarmen Plasma und in den Thrombocyten verhielt sich während der Lagerung der Blutkonserven ähnlich wie bei den gesunden Blutspendern (vgl. Abb. 2).

Bei Zusatz von 5-Hydroxytryptamin zur Blutkonserve fanden sich nach ½ bis 2 Stunden im Vollblut bzw. im thrombocytenarmen Plasma durchschnittlich 80% bzw. 70% der zu erwartenden Serotoninmengen wieder (Abb. 3). Diese Werte liegen nur wenig unter den Ergebnissen von Zusatzversuchen, bei denen die Rückgewinnung des zum Acetonextrakt zugesetzten 5-HT im Mittel 85% betrug. Innerhalb von 5 Tagen fielen die Serotonin-Konzentra-

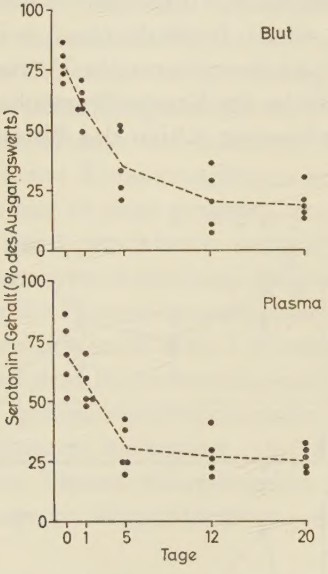

Abb. 3. 5-Hydroxytryptamingehalt in % der Ausgangswerte von Blut und thrombocytenarmem Plasma nach Zusatz von 1 µg Serotonin/ml Vollblut sofort nach Gewinnung der Blutkonserven.

tionen im Blut und im Plasma auf etwa 30 bis 40% der Ausgangswerte ab; während der weiteren Beobachtung bis zum 21. Tag nahmen die Kurven einen flacheren Verlauf ein. Von der zugesetzten Aminmenge hatten die Thrombocyten bei 4° C, wie der Vergleich zu den Kontrollversuchen ergab, nach ½ bis 2 Stunden nur wenig gebunden. Nach 24 Stunden enthielten die Blutplättchen des Zusatzversuches durchschnittlich mehr als das Dreifache an

Serotonin gegenüber den Kontrollen; innerhalb der nächsten 4 Tage näherten sich jedoch die auf 10^8 Thrombocyten errechneten 5-HT-Konzentrationen wieder an die entsprechenden Werte der parallel untersuchten Vergleichskonserven an (Abb. 4, unten). Wurde plättchenreiches Plasma 2 Stunden mit Serotonin bei 37° C inkubiert, so kam es ebenfalls zu einer Zunahme des Amingehaltes in der Zellfraktion. Die auf 10^8 Thrombocyten berechneten Werte betrugen im Mittel das 3,5-fache der Kontrollen bei frischem Konservenblut. Diese Fähigkeit der Blutplättchen, in vitro zugesetztes 5-HT aus dem Plasma aufzunehmen, fiel innerhalb von 7 Tagen ab. Zu diesem Zeitpunkt konnten die Thrombocyten innerhalb von 2 Stunden zusätzlich Serotonin durchschnittlich bis zur doppelten Konzentration des Ausgangswertes binden (Speicherungsfaktor 2,0 in Abb. 4, oben). Immerhin kam es in einem Versuch sogar am 14. Tag noch zu einer Serotonin-Vermehrung pro 10^8 Blutplättchen auf das 4-fache des Kontrollversuchs. Nach dreiwöchiger Alterung der Thrombocyten schien das Bindungsvermögen für in

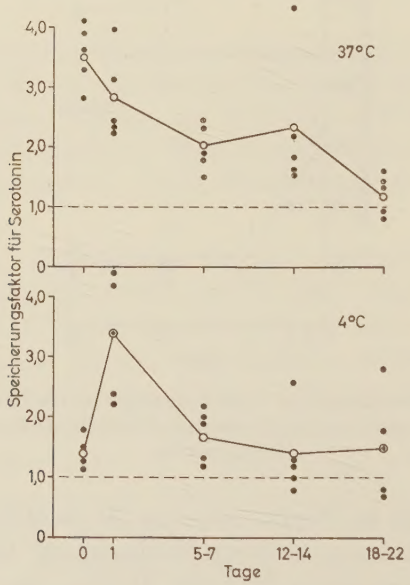

Abb. 4. Speicherungsfaktor (= Quotient aus):
5-HT-Gehalt inkubierter Blutplättchen [mμg/10^8 Th.]
5-HT-Gehalt der Vergleichsthrombocyten [mμg/10^8 Th.]

Oben: Speicherungsversuche bei 37° C. *Unten:* Einmaliger Zusatz von 5-HT bei 4° C. Vgl. Text.

vitro zugesetztes Serotonin erloschen zu sein, da die Aminkonzentrationen in den inkubierten Plättchen den Kontrollen entsprachen.

Diskussion

Blutkonserven Gesunder und Polycythaemie-Kranker enthalten bis zu 42 Tagen nach der Blutabnahme noch meßbare Serotoninmengen. Während der Lagerung fanden wir einen langsamen und gleichmäßigen Abfall, im Gegensatz zu Bracco und Mitarb. (6), die in allerdings nicht beweiskräftigen Untersuchungen bereits nach 3 Tagen 5-Hydroxytryptamin im Konservenblut nicht mehr nachweisen konnten. Neben der Bestimmung des Serotoningehaltes im Vollblut interessierten die 5-HT-Konzentrationen von Plasma und Thrombocyten, während die Erythrocyten vernachlässigt werden konnten (23). Im Frischblut ist der Amingehalt des Vollblutes praktisch mit dem plättchengebundenen 5-Hydroxytryptamin gleichzusetzen, da das Plasma nur minimale Spuren enthält (23, 24, 25, 27). Auch frisches Konservenplasma enthält nach unseren Versuchen Serotonin nur in ganz geringen, kaum meßbaren Konzentrationen, wobei nicht entschieden werden kann, ob diese erst während der Thrombocyten-Isolierung freigesetzt werden. Nach 3 bis 7 Tagen steigen die Plasma-Serotoninspiegel jedoch erheblich an. Schließlich entsprechen nach 3 bis 5 Wochen die Aminmengen im Plasma weitgehend dem Blutserotoningehalt. Dieser Befund besitzt vielleicht auch gerinnungsphysiologische Bedeutung. Da 5-Hydroxytryptamin Heparin inaktiviert (14, 18), könnte man vermuten, daß die in das Plasma übergehenden freigesetzten Aminmengen zur Erhöhung der Heparintoleranz des Konservenblutes (vgl. 10) beitragen.

Da ein intrazellulärer Abbau von 5-HT in den Blutplättchen ausgeschlossen werden kann, bedeutet der Anstieg der Plasma-Serotoninwerte, bedingt durch Zerfall von Thrombocyten und Abgabe des Amins aus überlebenden Blutplättchen, daß die Substanz nun in freier, abbaufähiger Form vorliegt. Dementsprechend fanden wir ein Absinken des 5-HT-Gehalts im Vollblut. Die Zerstörung des Amins könnte dabei autoxydativ oder enzymatisch erfolgen. Zur Unterscheidung der beiden Möglichkeiten schienen die Versuche mit Serotonin-Zusatz zur Blutkonserve beizutragen. Hier war das Amin zu Versuchsbeginn vorwiegend in freier Form enthalten und konnte damit leichter abgebaut werden als bei den Kontrollen.

Dementsprechend beobachteten wir innerhalb der ersten 5 Tage einen steilen, in den folgenden 15 Tagen einen langsameren Abfall der Blut- und Plasma-Serotoninspiegel. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß freies 5-Hydroxytryptamin im Blut nicht spontan zerfällt, sondern von einem Inaktivierungsfaktor zerstört wird, dessen Aktivität bei längerer Lagerung der Blutkonserve abnimmt. Martin und Mitarb. (17), Blaschko (2) sowie Zarafonetis (26) konnten kürzlich nachweisen, daß im frischen Plasma das 5-HT durch Coeruloplasmin oxydativ abgebaut wird. Es bleibt noch zu prüfen, ob die Aktivität dieses Fermentes im Konservenplasma parallel zur sinkenden Serotonin-Inaktivierung zurückgeht.

Die Bestimmung des Thrombocyten-Serotoningehalts gestattete schließlich Rückschlüsse auf das Verhalten des Plättchenstoffwechsels während der Alterung der Zellen. In den ersten 3 Tagen fanden wir keinen nennenswerten Abfall der auf 10^8 Thrombocyten errechneten 5-HT-Konzentrationen. Die Blutplättchen vermochten sogar zugesetztes Amin aus dem Plasma aufzunehmen. Der Zeitpunkt für das Maximum der Serotonin-Speicherung war dabei temperaturabhängig. Bei 37° C wird der Gipfel nach Hardisty und Stacey (11) bei 2 Stunden Inkubation erreicht. Zu diesem Zeitpunkt fanden wir in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Autoren an nativen Thrombocyten einen Anstieg der Plättchen-5-HT-Konzentration auf das 3,5fache, wenn frisches plättchenreiches Plasma aus Blutkonserven verwendet wurde. Zu einem vergleichbaren Anstieg kam es bei einer Umgebungstemperatur von 4° C nur dann, wenn die Inkubationszeit auf 24 Stunden verlängert wurde. Neben der bekannten Tatsache, daß ein erhebliches Konzentrationsgefälle des 5-Hydroxytryptamin vom Thrombocyten zum Plasma besteht, kann dieser Befund als Beweis dafür angesehen werden, daß die Serotoninspeicherung in den Blutplättchen ein energiebedürftiger Prozeß ist.

Die vermehrte 5-HT-Bindung bei 4° C geht ebenfalls wie die Speicherungskapazität bei 37° C bei der Alterung der Thrombocyten zurück, wobei gleichzeitig eine Parallele zum Verhalten des ursprünglich in der Plättchenfraktion gebundenen Amins besteht. Immerhin beträgt der Speicherungsfaktor für 37° C, d. h. der Quotient aus der 5-HT-Konzentration der Plättchen im Inkubationsversuch und dem Serotoninspiegel der Kontrolle, nach 7 bis 14 Tagen noch 2,0 oder mehr. Nach den Versuchen von Born (3), der nach Blockade des Thrombocyten-ATP-Stoffwechsels nur noch

einen – wahrscheinlich durch Amin-Diffusion bedingten – Anstieg der Serotoninwerte auf das 1,2 bis 1,4fache der Ausgangskonzentration fand, würde ein höherer Speicherungsfaktor also eine aktive Aminbindung bedeuten. Löhr und Waller (16), sowie Gross (8) fanden, daß der ATP-Gehalt und die Aktivität von Schlüsselfermenten der Glykolyse in den Thrombocyten nach 14tägiger Lagerung einer Blutkonserve auf geringe Reste abgesunken ist. Vergleicht man diese Untersuchungen mit unseren Befunden, so müßte man annehmen, daß der stark eingeschränkte Stoffwechsel der Blutplättchen offenbar noch eine aktive Serotoninspeicherung gestattet. Gleichzeitig sprechen unsere Befunde dafür, daß zwischen dem Serotoningehalt und der ATP-Konzentration in den Thrombocyten offenbar keine sehr enge Korrelation besteht. Diese Auffassung wird durch weitere Untersuchungsergebnisse gestützt: Blutplättchen von Patienten mit chronischer Myelose oder Reserpin-behandelter Versuchspersonen besitzen normale Konzentrationen an ATP, aber verminderte Serotoninspiegel (5, 12, 20, 27). Andererseits ist der 5-HT-Gehalt bei Fällen von Thrombasthenie normal (15, 21, 22, 29), während die Aktivität des oxydierenden Gärungsferments und das ATP in den Blutplättchen bei dieser Erkrankung vermindert sein können (9). Das Problem der Aminbindung bleibt daher nach wie vor offen. Sicher kommt dem ATP, ähnlich wie bei der Katecholamin-Bindung in den Mitochondrien des Nebennierenmarks (13), eine wichtige Bedeutung zu. Die Natur weiterer Faktoren, die zur aktiven Aminspeicherung beitragen, muß jedoch noch geklärt werden.

Zusammenfassung

In Blutkonserven wurden die Serotonin-Konzentrationen des Vollblutes und des thrombocytenarmen Plasma sowie der isolierten Blutplättchen untersucht. Die Fähigkeit der Thrombocyten, das gespeicherte Amin weiterhin zu binden, nimmt innerhalb von 14 Tagen auf 40% ab. Das freiwerdende 5-Hydroxytryptamin geht in das Plasma über und wird teilweise wahrscheinlich enzymatisch abgebaut. Konservierte Thrombocyten können in vitro zugesetztes 5-Hydroxytryptamin aktiv aufnehmen. Die Geschwindigkeit dieses Vorganges ist temperaturabhängig. Das Bindungsvermögen der Blutplättchen für 5-Hydroxytryptamin im Zusatzversuch sinkt innerhalb weniger Tage ab und geht nach dreiwöchiger Lagerung der Blutkonserve verloren.

Summary

In conserved blood the serotonin concentration of whole blood, platelet-poor plasma and isolated platelets was studied. The ability of thrombocytes to continue binding the stored amine falls to 40% within 14 days. The 5-hydroxytryptamine which

is released is transferred to the plasma and presumably undergoes enzymatic degradation. Preserved platelets in vitro can actively bind added 5-hydroxytryptamine. The rate at which they do so depends on the temperature. The binding capacity of blood platelets for added 5-hydroxytryptamine decreases within a few days and is completely lost after three weeks' storage.

Résumé

Dans des conserves de sang on examinait les concentrations de sérotonine du sang complet et du plasma, pauvre en thrombocytes, ainsi que des plaquettes isolées. La capacité des thrombocytes de continuer à fixer l'amine diminue en 14 jours jusqu'à 40%. La 5-hydroxytryptamine libérée passe dans le plasma et est probablement décomposé en partie par voie enzymatique. Les plaquettes conservées peuvent adsorber activement de la 5-hydroxytryptamine ajoutée in vitro. La rapidité de ce processus dépend de la température. Le pouvoir fixatif des plaquettes pour la 5-hydroxytryptamine ajoutée diminue dans quelques jours et se perd après la conservation du sang pendant 3 semaines.

Literatur

1. Bettex-Galland, M. and Lüscher, E.F.: Studies on the metabolism of human blood platelets in relation to clot retraction. Thromb. Diath. haem. *4:* 178–195 (1960).
2. Blaschko, H.: New observations on the amine oxydase of mammalian plasma. Farmaco (Ed. Sci.) *15:* 532 (1960).
3. Born, G.V.R. and Gillson, R.E.: Studies on the uptake of 5-hydroxytryptamine by blood platelets. J. Physiol., Lond. *146:* 472–491 (1959).
4. Born, G.V.R.; Ingram, G.I.C. and Stacey, R.S.: The proportionality between the amounts of 5-hydroxytryptamine and adenosine triphosphate in blood platelets. J. Physiol., Lond. *135:* 63–65 P (1956).
5. Born, G.V.R.; Ingram, G.I.C. and Stacey, R.S.: The relationship between 5-hydroxytryptamine and adenosine triphosphate in blood platelets. Brit. J. Pharmacol. *13:* 62–64 (1958).
6. Bracco, M.; Curti, P.C. e Giuliano, V.: Dosaggio del fattore vasocostrittore piastrinico (5-OH-triptamina) nel sangue conservato. Minerva med. *48:* 204–205 (1957).
7. Burn, J.H.; Finney, D.J. and Goodwin, L.G.: Biological standardization. 2nd ed., pp 180–186 (Oxford University Press, London 1950).
8. Gross, R.: Aktuelle Probleme des Thrombocytenersatzes. Ber. 7. Tag. dtsch. Ges. Bluttransf., Berlin 1958. Bibl. haemat. *9:* 92–102 (S. Karger, Basel/New York 1959).
9. Gross, R.; Gerok, W.; Löhr, G.W.; Vogell, W.; Waller, H.D. und Theopold, W.: Über die Natur der Thrombasthenie. Klin. Wschr. *38:* 193–206 (1960).
10. Gross, R. und Staufenberg, E.: Die Erhaltung der Thrombocyten mit ihren Funktionen in Blutkonserven und deren Eignung für den Thrombocytenersatz. Klin. Wschr. *34:* 142–147 (1956).
11. Hardisty, R.M. and Stacey, R.S.: 5-hydroxytryptamine in normal human platelets. J. Physiol., Lond. *130:* 711–720 (1955).
12. Hardisty, R.M. and Stacey, R.S.: Platelet 5-hydroxytryptamine (5-HT) in disorders of blood. Brit. J. Haemat. *3:* 292–298 (1957).
13. Hillarp, N.-Å.: Catecholamines: Mechanism of storage and release. Advance abstracts, Symposium Lectures and Round Table Conferences (ed. by Ch. Hamburger), 1st Internat. Congr. Endocrinol., Copenhagen 1960, pp. 181–186 (Periodica, Copenhagen 1960).

14. Keller, R.: Beeinflussung der Gerinnungswirkung von Heparin durch Serotonin und Tryptamin. Experientia *14:* 181 (1958).
15. Lewis, J.H.; Ferguson, J.H.; Fresh, J.W. and Zucker, M.B.: Primary hemorrhagic diseases. J. Lab. clin. Med. *49:* 211–232 (1957).
16. Löhr, G.W. und Waller, H.D.: Zellstoffwechsel und Zellalterung. Klin. Wschr. *37:* 833–843 (1959).
17. Martin, G.; Eriksen, N. and Benditt, E.P.: Oxydation of 5-hydroxytryptamine and its inhibition by iproniazid. Fed. Proc. *17:* 447 (1958).
18. Milne, W.L. and Cohn, S.H.: Role of serotonin in blood coagulation. Amer. J. Physiol. *189:* 470–474 (1957).
19. Schmid, E.; Seng, I.; Henning, N. und Heinkel, K.: 5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane. Gastroenterologia *93:* 235–255 (1960).
20. Schmid, E.; Stern, J.; Witte, S.; Schricker, K.Th. und Henning, N.: Untersuchungen über die Thrombocytenpathologie an Hand der Serotoninbestimmung. Folia haemat. N.F. *4:* 425–443 (1960).
21. Schmid, E.; Witte, S.; Schricker, K.Th. und Schön, H.: Beitrag zur Biochemie der Thrombopathien. Verh. dtsch. Ges. inn Med. *66:* 977–980 (1960).
22. Shulman, N.R.; Plitman, G.I. and Udenfriend, S.: Platelet function, coagulation factors, and serotonin in obscure hemorrhagic syndromes. Clin. Res. Proc. *4:* 27–28 (1956).
23. Stacey, R.S.: Platelets and 5-hydroxytryptamine, in 5-hydroxytryptamine (ed. by G.P. Lewis), pp. 116–122 (Pergamon Press, London 1958).
24. Udenfriend, S. and Weissbach, H.: Studies on serotonin (5-hydroxytryptamine) in platelets. Fed. Proc. *13:* 412 (1954).
25. Weissbach, H.; Bogdanski, D.F. and Udenfriend, S.: Binding of serotonin and other amines by blood platelets. Arch. Biochem. *73:* 492–499 (1958).
26. Zarafonetis, Ch.J.D. and Kalas, J.P.: Serotonin degradation by ceruloplasmin and its inhibition by isoniazid and iproniazid. Amer. J. med. Sci. *239:* 203–206 (1960).
27. Zucker, M.B.: Serotonin: Hematologic aspects. Progr. Haemat. *2:* 206–224 (1959).
28. Zucker, M.B. and Borelli, J.: Absorption of serotonin (5-hydroxytryptamine) by canine and human platelets. Amer. J. Physiol. *186:* 105–110 (1956).
29. Zucker, M.B. and Borelli, J.: Concentration of serotonin in serum in thrombocytopathia, pseudohemophilia, and thrombocytosis. Amer. J. clin. Pathol. *26:* 13–20 (1956).

Adresse der Autoren: Dr. E. Schmid, Ch. Meythaler, PD. Dr. S. Witte und Dr. K. Th. Schricker, Medizinische Univ.-Klinik, *Erlangen* (Deutschland).

Lebenslauf.

Ich, Christoph-Peter Meythaler, wurde am 16. 2. 1934 als Sohn des damaligen Privatdozenten Dr. med. Friedrich Meythaler und seiner 1937 verstorbenen Ehefrau, Dr. med. Hermine Meythaler, geb. Baer, Fachärztin für Kinderheilkunde, in Rostock i. M. geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Tiefenhäusern/Schwarzwald trat ich in das humanistische Gymnasium in Erlangen ein. Die Reifeprüfung legte ich am 22. März 1956 am Gymnasium Kolleg St. Blasien in St. Blasien ab.

Sommersemester 1956 Beginn des Medizinstudiums an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen, an der ich am 29. 7. 1958 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Januar 1962 habe ich an der gleichen Universität das med. Staatsexamen abgelegt.